

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-215527

⑪ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/55識別記号
A G Z庁内整理番号
7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)9月22日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑭ 発明の名称 アルツハイマー硬化症治療薬

⑮ 特 願 昭62-7684

⑯ 出 願 昭62(1987)1月16日

優先権主張 ⑰ 1986年1月15日 ⑱ 米国(U S) ⑲ 819141

⑳ 発 明 者 ボニー、デイビス アメリカ合衆国ニューヨーク州、ハンチントン、シークレ
スト、ドライブ、17㉑ 出 願 人 ボニー、デイビス アメリカ合衆国ニューヨーク州、ハンチントン、シークレ
スト、ドライブ、17

㉒ 代 理 人 弁理士 佐藤 一雄 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

アルツハイマー硬化症治療薬

2. 特許請求の範囲

1. 活性成分として治療上有効量のガラントミンあるいは類似化合物またはそれらの製薬上受容可能な酸付加塩を有するアルツハイマー硬化症および関連の痴呆症の治療用薬剤。

2. ガラントミンまたはその製薬上受容可能な塩をレザバーから脳室内に0.01~5.0mg/kg/日の用量で投与することができる医薬品。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はアルツハイマー硬化症の新規治療法に関し、更に詳細には、ガラントミンおよびその類似化合物を用いる治療に関する。

〔従来技術〕

ガラントミンおよびその酸付加塩は、以前から、抗コリンエステラーゼ特性を有することが知られている。Cozanitisは、Anaesthesia、第29巻、163~8頁、(1974年)に弛緩性麻酔剤を投与されている患者の血漿コルチゾールに対するガラントミン臭化水素塩の効果を記載し、CozanitisはActa Anesth. Scand.、第24巻、166~168頁(1980年)に麻酔中に血漿ACTH値に対するガラントミンの影響を記載している。これらの研究は、ガラントミンをアトロピンと共に患者に投与すると、血漿コルチゾールおよび血漿ACTHが共に増加することを示した。

Ilyuchenokら(Chemical Abstracts, 70, 36296K)は、ガラントミンをウサギに静脈内注射したときの脳波のθリズムの状態を記載している。

Krauzは、Chemical Abst-

facts, 81, 72615zに、ガラントミンをイヌに投与することによって、短期記憶が増進することを報告している。

ラットのスコポリン誘発健忘症に対するガラントミンの拮抗作用が、Chaplyginaらによって、Chemical Abstracts, 86, 115157zおよびZhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti imeni P. Pavlova (MOSKVA)、第26巻1091~3頁、1976年に記載されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

アルツハイマー硬化症、すなわち早老性痴呆症は病気に罹っている当人のみならず、側にいる人々にとっても大きな問題を起こす。病状が進行した患者の保護や世話も社会にとって大きな出費となっている。現在のところ、この病気に罹っている人の機能の状態を改善する有効な手段はない。

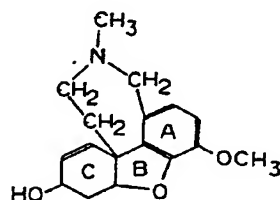
本発明の目的は、アルツハイマー硬化症の患者の認識機能を改善することである。

シ基が水素、メトキシ、エトキシまたはアセチルオキシのような低級アルカノイルオキシによって置換され且つ窒素原子上で置換したメチル基が他の直鎖または分枝鎖状の低級アルキル基例えばエチル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチル、アリル、低級アルキルフェニルまたは置換低級アルキルフェニル〔但し、置換基はフルオロ、クロロ、ブロモ、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、1~5個の炭素原子を有するアミノ低級アルキルまたはアシルアミノ、複素アリール低級アルキル（但し、複素アリール基はチエニル、フリル、ピリジル、ピロリルまたはピラジニルまたはシアノ基である）〕または未置換およびハロゲン置換ベンゾイル低級アルキル（但し、置換基はフェニル基上にある）によって置換されている類似の構造を有する化合物および「コア」構造中の水素原子がフルオロまたはクロロ基によって置換されているかまたはBおよびC環に共通の炭素間の炭素-炭素単結合が二重結合によって置換されている化合物も同様にガラントミンに似た特性

〔問題点を解決するための手段〕

アルツハイマー硬化症および関連の痴呆症の治療法は、ヒトを含む哺乳類に、アルツハイマー硬化症の認識力を増進させるのに有効な量のガラントミンあるいはその類似化合物またはそれらの製薬上受容可能な酸付加塩を投与することから成っている。上記分子の放射性同位体標識した化合物も、アルツハイマー硬化症の診断試験に用いられる。

ガラントミンは一般的には下記の構造を有する。



上記構造において、ヒドロキシがメトキシ、エトキシ、アセチルオキシのような低級アルカノイルオキシまたはオキシによって置換され、メトキ

を有する。本明細書で用いる「ガラントミンまたはその類似化合物」という用語は、ガラントミンおよび上記1種以上の水素、メトキシ、またはメチル基の1以上の上記の置換または単結合の二重結合による1以上の上記の置換が行われているガラントミン誘導体を意味する。ガラントミンの類似化合物への変換は、当業者に周知の方法、例えばアルコールとの反応において脱水触媒を用いることによってヒドロキシ基をアルキル基に変換してまたはWilliamson反応によりJones試薬のような好適な温和な酸化剤を使用することによってヒドロキシ基をオキシ基に酸化し、またはOppenauer反応およびエステル化によってヒドロキシ基を例えば無水酢酸を用いてアルカノイルオキシ基を形成させることによって行うことができる。また、これらの化合物の多くは、通常の化学的技法によって合成することもできる。

ガラントミンまたは類似化合物はいかなる好都合な化学的または物理的形態で投与することもで

きる。例えば、これらの化合物は、それらの臭化水素塩、塩酸塩、メチル硫酸塩またはメチヨードとして投与することもできる。

ガラントミンまたは類似化合物またはその製薬上受容可能な酸付加塩はアルツハイマー硬化症に罹っている患者に経口的にまたは皮下あるいは静脈内注射によって、または移植したレザバーによって脳室内に投与することができる。究極的に有効であるよりも低投与量から始める必要がある場合もある。

ガラントミンおよびその酸付加塩は結晶を形成する。それらは一般的には室温では水に余り溶解しないので、注射可能な組成物は通常は水性懸濁液の形状をしている。所望ならば、製薬上受容可能な懸濁剤を用いてもよい。典型的には、懸濁液は1~50 mg/ml、更に一般的には、5~40 mg/ml、例えば5~30 mg/mlまたは10~40 mg/ml、典型的には、20~30 mg/mlのガラントミンの濃度で用いられる。ガラントミンまたは類似化合物を投与するときの典型的な投与量は、

用いる化合物の精確な性状および患者の状態によって異なる。例えば、ガラントミン自体またはその塩による治療では、注射による典型的な投与量は、患者によって異なり、1日当り5~

1,000 mgの範囲である。場合によっては、更に低投与量で、1日当り0.5または1 mg程度でもよい。例えば、1日当り0.5~5 mg/kg体重の範囲で数回に別けて投与することが有効なことがある。典型的には、1日当り50~300 mgの投与量を体重が40~100 kgの患者に投与することができるが、適当な場合には、かかる投与量は上記の範囲以外の体重を有する患者にも有効な場合がある。他の場合は、10 mg程度から500 mg程度の投与量が、上記体重範囲の患者に適當である。

ガラントミンまたは類似化合物またはその製薬上受容可能な酸付加塩を、例えば、水性エタノール中での水性懸濁液または溶液としてまたは錠剤あるいはカプセルのような固体として経口的に投与することもできる。経口投与用の懸濁液または

溶液は、注射に用いたものと同様濃度である。しかしながら、この薬剤を経口的に投与する場合には、それを注射によって投与した場合よりも高い投与量を用いることが望ましいことがある。例えば、1日当り2000 mg以下の投与量、例えば1日当り100~600 mgの範囲の投与量を用いることができる。錠剤またはカプセルを調製する場合には、標準的な錠剤またはカプセル製造法を用いることができる。ガラントミンまたはその製薬上受容可能な塩の投与量は、通常は液体の経口投与と同じ範囲にある。所望ならば、デンプンまたはラクトースのような製薬上受容可能な担体を用いて調製することもできる。カプセルはカプセル化剤のような軟質ゼラチンを用いて調製することもできる。所望ならば、かかるカプセルは持効性カプセルであって、主カプセルが数時間に亘って内容物を放出することによって患者の血流中のガラントミンの水準を一定に維持するマイクロカプセルを含む形状であってもよい。

以下の試験はヒトのアルツハイマー硬化症に対する良好な動物のモデルを提供する。すなわち、大脳皮質下核(Meynertの核基板)に初期~中期アルツハイマー硬化症に見られる大きさの程度の皮質性コリン欠損症を生じる選択的外傷を付ける。新たな情報を学習し且つ保持することが不能なことを含む多くの行動上の欠損がこの外傷を特徴付けている。これらの異常性を正常化することができる薬剤は、アルツハイマー硬化症に有効であることが期待される。Haroutunian, V., Kanof P., Davis KL, "Pharmacological alleviations of cholinergic-lesion-induced memory defects in rats" Life Sciences, 第37巻、945~952頁、1985年。

以下の特定の処方アルツハイマー硬化症の治療に用いることができる。

1日当り4回投与される5、10および25 mgガ

ランタミン臭化水素塩を含む錠剤またはカプセル
または等量の日投与量を放出する持続性製剤。

5 mg / mlを含む非経口溶液。

5 mg / 5 mlおよび25 mg / 5 mlの濃度で利用で
きる経口投与用配合液。

ガラントミンは心臓の不整脈を起こすことがあ
ることが報告されている。かかる場合には、ガラ
ントミンをプロパンテリンブロミドのような他の
薬剤と併用してかかる不整脈を制御することが望
ましい。